

**Die Wirkung von Gallensäuren
auf die exokrine Pankreassekretion
beim Menschen**

Hans-Joachim Kohl

1971

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

(Komm.) Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

Die Wirkung von Gallensäuren auf die exokrine Pankreas-
sekretion beim Menschen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans-Joachim Kohl

aus

Hillersleben

1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. M. Forell

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 4.5.1971



DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK • 8 München 13 • Telefon 52 46 07

Inhaltsverzeichnis:

Einleitung	1
Methodik	5
Ergebnisse	8
1. Glycocholsäure	8
2. Na-Glycocholat	12
3. Na-Desoxycholat	16
4. Na-Glycodehydrocholat	19
5. Na-Taurocholat	21
Diskussion	24
Zusammenfassung	30
Literaturverzeichnis	31



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553807_0033

Einleitung:

Die Lebergalle, die einen pH-Wert zwischen 8,0 und 8,6 hat, besteht zu 97% aus Wasser. 0,2% bis 0,7% sind Cholesterin, daneben enthält sie Lipide, Glycerin, Fettsäuren, weiterhin Gallepigmente, Vitamine, Mucin, Phosphate sowie verschiedene Enzyme. Ungefähr 1% sind Gallensalze. Sie stehen damit bei den Festsubstanzen der Galle quantitativ an erster Stelle (3, 19).

In der Galle liegen die Säuren der Gallensalze grösstenteils als gepaarte Säuren vor. Sie werden in den Leber-Mikrosomen in C-24-Position entweder mit den Aminosäuren Glycin oder Taurin konjugiert. Ungepaarte Gallensäuren kommen zwar in der Galle vor, machen aber nur wenige Prozent der Gesamtgallensäuren aus.

Cholsäure und Chenodesoxycholsäure sind die wichtigsten primären Gallensäuren des Menschen. Als primär werden die Gallensäuren bezeichnet, die in der Leber durch Mithilfe von Leberenzymen aus Cholesterin synthetisiert werden (2). Sie werden im Darm durch den Einfluß der Darm-Bakterien in sekundäre Gallensäuren umgewandelt. Die konjugierten Gallensäuren werden zunächst zu freien Gallensäuren hydrolysiert. Eine der wichtigsten mikrobiologischen Reaktionen ist die Beseitigung der 7α -Hydroxylgruppe. Dadurch ergeben sich Desoxycholsäure und Lithocholsäure als sekundäre Gallensäuren des Menschen. Die Gallensäuren werden fast

vollständig wieder im Ileum rückresorbiert (5, 31) und gelangen über den enterohepatischen Kreislauf in die Leber.

Das Verhältnis von Glycin- zu Taurin-Konjugaten verhält sich nach Sjövall (35) wie 3,2 : 1. Das Verhältnis Cholsäure : Chenodesoxycholsäure : Desoxycholsäure beträgt 1,2 : 1 : 0,6 in der Lebergalle (8).

Von den Bestandteilen der Galle, die nachweislich an der Verdauung beteiligt sind, spielen die Gallensalze die wichtigste Rolle. Sie werden zur Verdauung der Fette benötigt. Damit Fette resorbiert werden können, müssen sie zunächst aus der Phase der Emulsion in kleinere Molekülaggregate, die sog. Mizellare Phase überführt werden. Daran sind Gallensalze wesentlich beteiligt (34,6). Sie verhindern ausserdem eine Lipaseinaktivierung, indem sie die freigesetzten Fettsäuren in die wässrige Phase überführen (12,7). Gallensalze verschieben das pH-Optimum der Pankreaslipase vom alkalischen zum sauren Bereich (4). Sie bewirken eine Cholereese und regen die Darmperistaltik an. Darüber hinaus stimuliert die Galle die Enzymsekretion des Pankreas.

Die Abhängigkeit der exokrinen Pankreassekretion vom gleichzeitigen Gallefluß wurde von verschiedenen Forschergruppen untersucht. Die Ergebnisse sind sehr widersprüchlich. Mellanby (27) berichtete 1926 über Experimente an

narkotisierten Katzen, die darauf hindeuten, daß die Anwesenheit von Galle im Darm die Pankreassaftsekretion stimuliert.

Ein Jahr später verglichen Lueth und Ivy (26) und 1934 Dragstedt und Woodbury (9) die Pankreassekretion bei Fistelhunden, bei denen die Galle aus dem Darm abgeleitet wurde, mit der Sekretion bei einer Kontrollgruppe. Beide fanden keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Pankreassekretion. Ebenso konnten Thomas und Crider (38) bei narkotisierten Hunden keinen stimulierenden Effekt der intraduodenal instillierten Galle auf das Pankreas feststellen.

Lagerlöf (25) wies bei einem Patienten mit Verschuß des Ductus Choledochus nach intraduodenaler Gabe von 10% iger Fel-Tauri-Lösung einen deutlichen Anstieg der Sekretabgabe des Pankreas nach.

Erste eingehende Untersuchungen beim Menschen wurden von Forell und Mitarbeitern (11, 12, 13, 29) durchgeführt. Demnach besteht eine deutliche Abhängigkeit der Enzymsekretion des Pankreas von der Anwesenheit von Galle im Duodenum, während die Saftsekretion nur geringgradig beeinflusst wird. Der stimulierende Effekt der Galle konnte durch entsprechende Zufuhr von getrockneter Rindergalle nachgeahmt werden. So konnte durch intraduodenale Verabreichung von 6 g getrockneter Rindergalle der gleiche Effekt

erzielt werden wie durch intravenöse Injektion von
1 E/kg KG CCK/ PZ mit 1 E Sekretin (29) .

Über den wirksamen Bestandteil der Galle besteht noch Unklarheit. Bilirubin dient zwar nach Best und Taylor (3) als Parameter für die Galle, bedingt aber selbst keine Wirkung auf die exokrine Pankreassekretion (Otte,M.: Persönliche Mitteilung).

Beim narkotisierten Schwein (18) konnte durch intra-duodenale Gabe von Gesamt-Gallensäuren die Saft- und Enzymsekretion des Pankreas stimuliert werden. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht zu klären, ob die Stimulation der Pankreassekretion beim Menschen durch die Galle auf ihren Gehalt an Gallensäuren oder gegebenenfalls einer bestimmten Gallensäure beruht.

Methodik:

Die Untersuchungen wurden an 35 Normalpersonen durchgeführt. Zur getrennten Gewinnung von Duodenal- und Magensaft wurde eine doppelläufige Sonde nach Dreiling (10) gelegt. Um den Durchtritt der Sonde durch den Pylorus zu erleichtern, wurde in allen Fällen 1 Amp. Paspertin^R (Metoclopramid) i.v. injiziert. Die Sonde wurde unter röntgenologischer Kontrolle bis zum Treitz'schen Band vorgeschoben.

Mittels einer Membransaugpumpe wurden die Säfte bei einem Druck von ca. 400 mm Wassersäule kontinuierlich abgesaugt und in eisgekühlten Kolben in 10-Minuten-Fractionen aufgefangen. Als Sekretionshormone wurden Sekretin (S) der Firma Boots Nottingham und Cholecystikinin-Pankreozymin (CCK/ PZ), Karolinska Institut Stockholm, verwandt.

Die Versuchsanordnung geht aus folgendem Schema hervor:

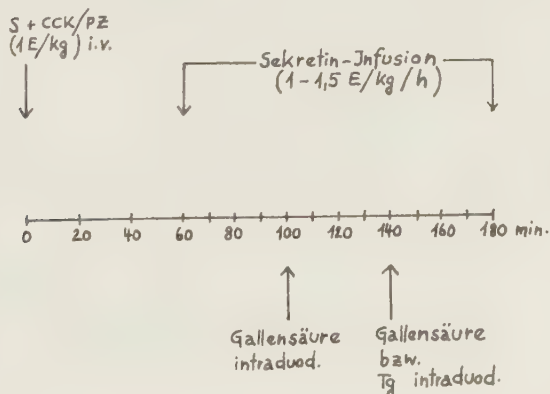


Abb. 1) Schematische Darstellung des Versuchsablaufs

Die Teste begannen mit der Injektion von S- CCK/ PZ in Dosen von je 1 E/kg KG. Das Sekret wurde in drei 20-Minuten-Fractionen gesammelt. Nach Ablauf einer Stunde wurde Sekretin in der Dosierung von 1,5 bez. 1 E/kg/ h infundiert, der Saft in 10-Minuten-Fractionen aufgefangen. Nach Erreichen einer konstanten Sekretionsrate (im Allgemeinen nach drei bis vier Fractionen), wurden die Gallensäuren bzw. Gallensalze intraduodenal verabreicht. Nachdem die Sekretion das Ausgangsniveau erreicht hatte, wurde ein weiterer Gallensäure-bzw. Trockengalle-Reiz gesetzt.

Die Auswahl der Gallensäuren wurde entsprechend der Zusammensetzung der getrockneten Rindergalle (Kali-Chemie: Persönliche Mitteilung) und nach der Zusammensetzung der Galle des Menschen (8) getroffen.

Folgende Substanzen wurden getestet:

1. Glycocholic Acid, Fa. Calbiochem; M.W. 465,6 pH= 4,0. Wegen der geringen Löslichkeit wurde eine Suspension hergestellt.
2. Glycocholic Acid, sodium salt, A grade, F. Calbiochem; M. W. 487,6, pH= 7,5, Molarität von 400 mg/10 ml H₂O = 0,08
3. Glycodehydrocholic Acid, sodium salt, A grade, Fa. Calbiochem; M. W. 500,0, pH= 6,8, Molarität von 600 mg/10 ml H₂O = 0,12
4. 3 α , 12 α , Dihydroxy-5 β -Cholansäure, (Desoxycholsäure), Natriumsalz, Fa. Schucardt, München; M. W. 460,64, pH= 8,7, Molarität von 600 mg/10 ml H₂O = 0,13
5. Taurocholic Acid, sodium salt, A grade, Fa. Calbiochem; M. W. 538,7, pH= 7,5, Molarität von 400 mg/10 ml H₂O = 0,074

Die Desoxycholsäure wurde mittels Dünnschichtchromatographie auf ihren Reinheitsgrad untersucht (16) . Das Ergebnis stimmte mit der Angabe der Herstellerfirma (99% reine Desoxycholsäure) überein.

In den einzelnen Saftproben wurden bestimmt:

- . Saftmenge
- pH-Wert mittels eines elektrischen pH-Meters (Fa. Knick)
- . Bikarbonatkonzentration nach Seibner und Caillouette (33)
- . Gesamtbilirubin nach Jendrassik und Cleghorn (20)
- Amylase nach Schön und Mitarbeitern (32)
- Lipase nach Weber und Wegmann (39) in eigener Modifikation für den Duodenalsaft. Nach Verdünnung des Duodenalsaftes im Verhältnis 1 : 500 wurden 0,1 ml einer 0,46 molaren Na-Glycolat-Lösung zur besseren Aktivierung der Lipase zu 0,1 ml Ansatz hinzugefügt.
- Trypsin nach der Methode von Haverback et al. (17) mit dem Substrat BAPNA (N^α - Benzoyl-DL-Arginin-p-nitro-anilis-Hydrochl.) Die angegebenen Trypsinmengen sind keine Absolutwerte, sondern Vergleichswerte, die sich auf eine Eichkurve beziehen, die mit zweimal kristallisiertem Trypsin vom Rind (Worthington) erstellt wurde. Eine Umrechnung in internationale Einheiten erfolgte nach Fritz (14). 1 mg Trypsin (Worthington) entspricht 8,28 Einheiten bei der Spaltung des Substrates BAPNA.

Als Maß für den Gallefluß wurde, in Anlehnung an Best und Taylor (3) die Bilirubinausscheidung herangezogen.

Die Prüfung der Signifikanz erfolgte durch den T-Test nach Student (30) .

Ergebnisse:

1. Glycocholsäure

Die Cholsäure (3α - 7α - 12α - Trihydroxycholansäure, $C_{24}H_{40}O_5$) gehört quantitativ zu den wichtigsten Gallensäuren des Menschen. Die Löslichkeit der reinen Säure in Wasser ist gering und beträgt 0,33 g/L Wasser (36). Es konnte daher nur eine Suspension hergestellt werden. Verwendet wurde das Konjugat mit Glycin als reine Säure. Jeweils Dosen von 100 mg, 200 mg und 400 mg wurden in 10 ml Leitungswasser gelöst, auf Körpertemperatur erwärmt und im Abstand von jeweils 1 h in den Duodenalanteil der Sonde während einer S-Infusion von 1,5 E/kg/Std instilliert. Zum Vergleich diente die Sekretionsantwort auf 1 E/kg S und 1 E/kg CCK i.v. zu Beginn der Untersuchung.

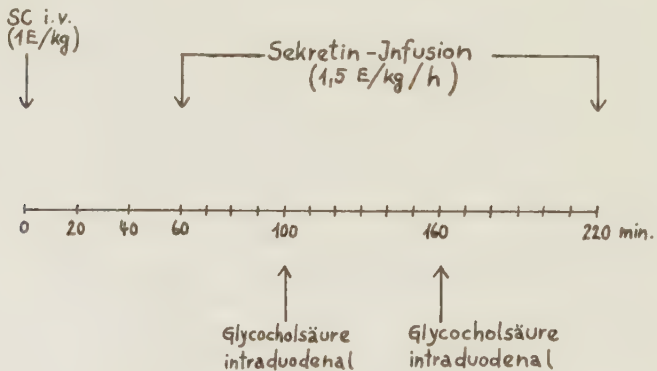


Abb. 2) Schema des Versuchsablaufs

Tests wurden an acht gesunden Normalpersonen durchgeführt. In fünf Fällen wurde während der gesamten Testdauer ein gallefreier Duodenalsaft (Bilirubingehalt $\hat{=}$ 0,0 mg) gewonnen. Ein störender Einfluß körpereigener Galle auf die Pankreassekretion war also hier auszuschließen. In den anderen Fällen blieb der Bilirubin-Anteil gering.

Bei allen Tests fiel nach intraduodenaler Gabe der Gallensäure ein Anstieg der Saft-, Bikarbonat- und Trypsin-Ausscheidung in der ersten Fraktion nach dem Reiz auf. Der Sekretionsverlauf der Lipase blieb unbeeinflusst. Abb. 3 zeigt graphisch den Ablauf aus acht Untersuchungen.



Abb. 3) Sekretionsverlauf nach intraduodenaler Gabe von 400 mg Glycocholsäure unter Sekretininfusion. Mittelwerte aus acht Tests.

Die geringen Anstiege von Saft-, Bikarbonat- und Trypsinmenge in der ersten 10-Minuten-Fraktion nach dem Reiz wurden auf ihre Signifikanz untersucht. Verglichen wurden jeweils die letzte Fraktion vor der intraduodenalen Applikation der Gallensäure und die erste Fraktion nach diesem Reiz. Die Berechnung ergab bezüglich der Saft- und Bikarbonatmenge keine, bezüglich Trypsin eine geringe Signifikanz (Tab. 1). Die Gesamtmengen von Saft, Bikarbonat und Trypsin der vier Fraktionen nach dem Reiz, verglichen mit den entsprechenden Gesamtmengen eines gleichen Zeitraumes bei alleiniger Sekretin-Infusion, zeigten keine Signifikanz (Tab. 1).

	Ges.-Menge (40') vor u. nach Reiz bei Sekretin-Inf.	Fraktion (10') vor u. nach Reiz bei Sekretin-Inf.
Saft	$p < 0,40$	$p < 0,05$
Bikarb.	$p < 0,20$	$p < 0,20$
Trypsin	$p < 0,80$	$p < 0,02$

Tab. 1: Signifikanzschranken (N = 8)

Zum Vergleich sind in Abb. 4 die 40-Minuten-Gesamt-
mengen der Saft-, Bikarbonat-, Lipase- und Trypsinaus-
scheidung des sekretinstimulierten Pankreas (A) dar-
gestellt und mit den entsprechenden Sekretionsraten
nach der intraduodenalen Instillation der Gallensäure
(B) verglichen.

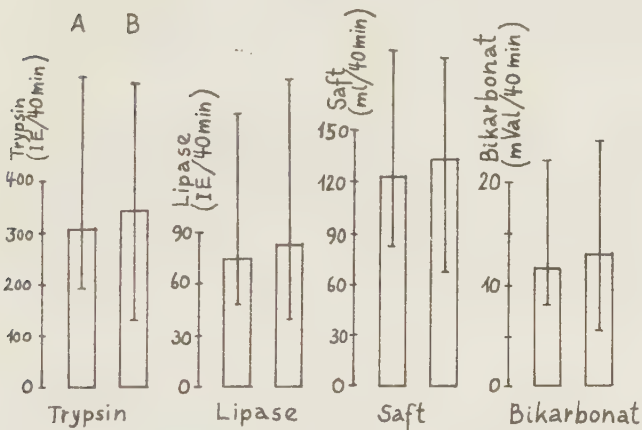


Abb. 4) Vergleichende Darstellung von 40-Minuten-Sekre-
tionsraten bei alleiniger Sekretin-Infusion (A)
und Sekretin-Infusion und Glycocholsäure intra-
duodenal (B) mit Angabe der Extremwerte.

2. Natriumglycocholat

Zum Vergleich der Wirkung der freien Glycocholsäure wurde deren Natriumsalz auf seine Wirksamkeit bei sechs Normalpersonen geprüft. Im Gegensatz zur freien Säure ließ sich das Salz vollständig in Wasser lösen. Für die Löslichkeit wird der Wert 275 g/l Wasser angegeben (36).

Durch Sekretin-Infusion von 1 E/kg/h wurde ein gleichmäßiger Saftfluß erzielt und jeweils 600 mg Na-Glycocholat, in 10 ml Leitungswasser gelöst, intraduodenal appliziert.

Regelmäßig konnte nach dem Reiz eine deutliche Zunahme der Saft- Bikarbonat- und Enzymsekretion (Trypsin, Lipase, Amylase) beobachtet werden. In Abb. 5 ist der Sekretionsverlauf aus sechs Tests dargestellt.

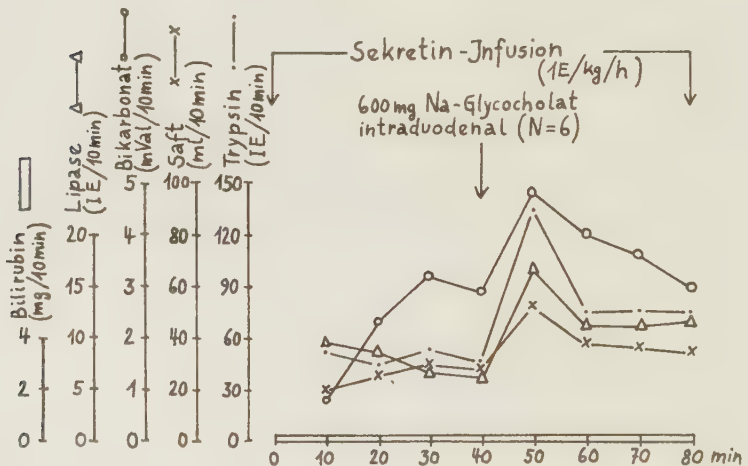


Abb. 5) Sekretionsverlauf nach intraduodenaler Gabe von 600 mg Na-Glycocholat unter Sekretininfusion. Mittelwerte aus 6 Tests.

Die größte Steigerung der Sekretionsrate erfolgte in der ersten Fraktion nach Gabe des Gallensalzes. Die Werte der folgenden drei Fraktionen lagen zwar erheblich unter diesem Spitzenwert, jedoch noch über den Ergebnissen bei alleiniger Sekretin-Infusion. Demzufolge wiesen die Werte der ersten Fraktion nach dem Reiz mit Na-Glychocholat gegenüber der letzten Fraktion vor dem Reiz eine hohe Signifikanz auf, ebenso die Gesamtmengen aus vier Fraktionen (Tab. 2).

	Ges.-Menge (40') vor u. nach Reiz bei Sekretin-Inf.	Fraktion (10') vor u. nach Reiz bei Sekretin-Inf.
Saft	$p < 0,005$	$p < 0,001$
Bikarb.	$p < 0,001$	$p < 0,005$
Trypsin	$p < 0,001$	$p < 0,005$

Tab. 2: Signifikanzschranken (N = 6)

Die aus vier Fraktionen erhaltenen Gesamtmengen vor (A) und nach dem Gallensalz-Reiz (B) sind in Abb.6 vergleichend dargestellt. Durch Na-Glychocholat wurde die Trypsinrate um 98%, die Sekretionsraten von Saft, Bikarbonat und Lipase um ca. 50% gesteigert.

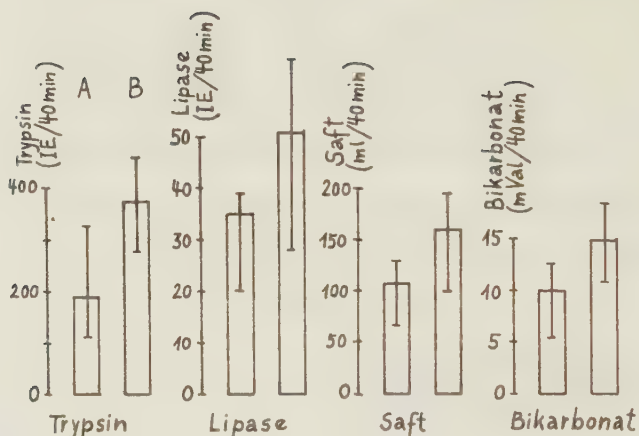


Abb. 6) Vergleich der 40-Minuten-Gesamt mengen vor und nach intraduodenaler Applikation von 600 mg Na-Glychochol (N = 6) mit Angabe der Extremwerte.

Bei allen sechs Untersuchungen konnte bilirubinfreier Duodenalsaft gewonnen werden, so daß eine Beeinflussung durch körpereigene Galle nicht anzunehmen ist.

Im Vergleich zur getrockneten Rindergalle ist die stimulierende Wirkung von Na-Glychochol allerdings gering. 6 g Tg in 20 ml Leitungswasser gelöst wurden im Anschluß an das Gallensalz intraduodenal appliziert. Verglichen wird jeweils die erste Fraktion nach dem Reiz (Abb. 7).

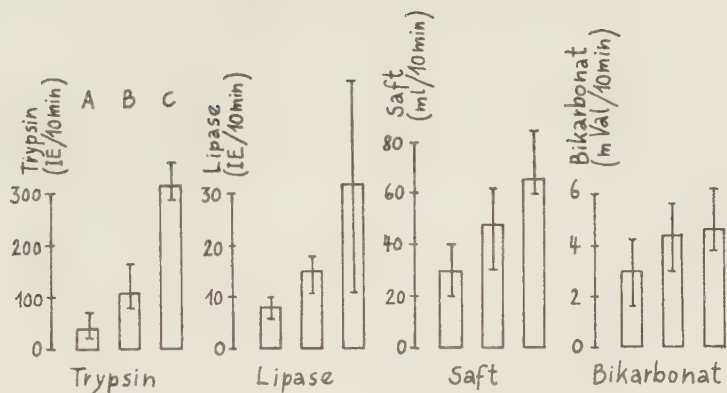


Abb. 7) Vergleich der 10-Minuten-Sekretionsraten vor (A) und nach Applikation von 600 mg Na-Glycocholat (B) und 6 g Rindergalle (C) mit Angabe der Extremwerte (N = 6).

3. Natrium-Desoxycholat

Unter denselben Bedingungen wie bei der Glycocholsäure wurde die Wirkung von Na-Desoxycholat untersucht. Dosen von 600 mg wurden in 10 ml Wasser gelöst und während einer Sekretin-Infusion durch die Sonde appliziert. Nach 40 Minuten erfolgte die intraduodenale Gabe von 6 g Trocken-galle, gelöst in 20 ml auf Körpertemperatur erwärmten Leitungswasser (Abb. 8).

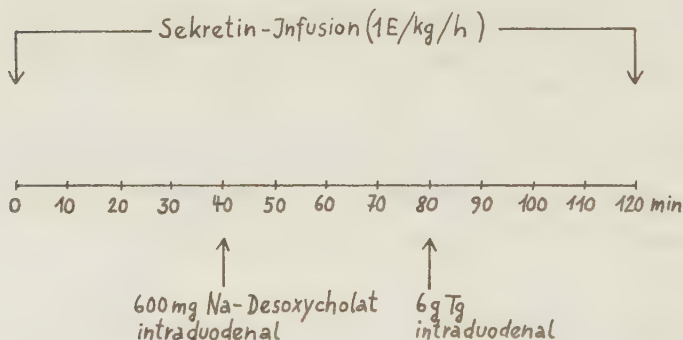


Abb. 8) Schematische Darstellung des Versuchsablaufs

Auf die Applikation von Na-Desoxycholat folgte regelmäßig ein Gallenblasenreflex. Der Bilirubin-Gehalt in der ersten Fraktion stieg bis maximal 5 mg/10 Min. Abb.9 zeigt den Sekretionsverlauf der Teste (N = 4).

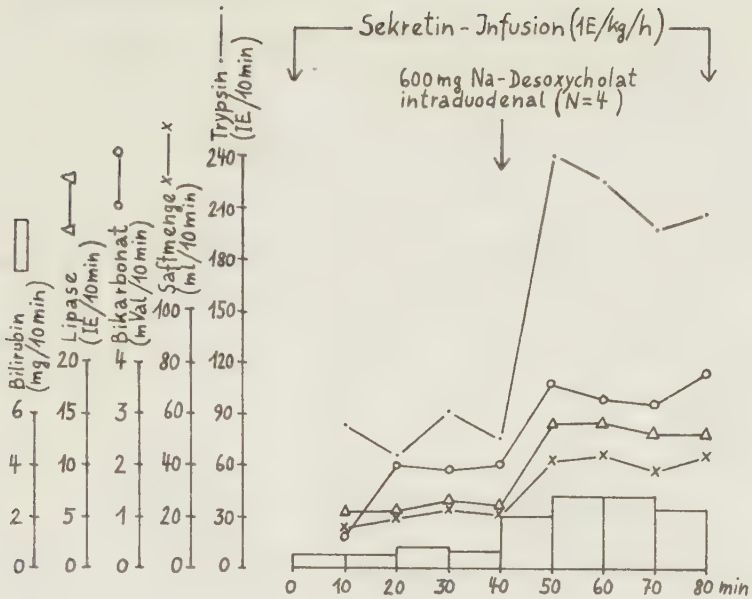


Abb. 9) Sekretionsverlauf (N = 4) während einer Sekretin-Infusion und intraduodenaler Gabe von 600 mg Na-Desoxycholat.

Sowohl die Werte der Einzelfractionen als auch der Gesamtmengen von vier Fractionen vor und nach Reiz unterscheiden sich signifikant (Tab. 3).

Tab. 3: Signifikanzschranken (N = 4)

	Ges.-Menge (40') vor u. nach Reiz bei Sekretin-Inf.	Fraktion (10') vor u. nach Reiz bei Sekretin-Inf.
Saft	$p < 0,005$	$p < 0,001$
Bikarb.	$p < 0,01$	$p < 0,02$
Trypsin	$p < 0,005$	$p < 0,001$

Die zum Vergleich verabreichte Rindersgalle zeigte den beobachteten stimulierenden Effekt auf die Pankreassekretion (29).

Die Steigerung der Sekretionsrate gegenüber dem reinen Gallensalz ist in Abb. 10 graphisch dargestellt. Die Zunahme ist nicht so deutlich wie nach Na-Glychoolat.

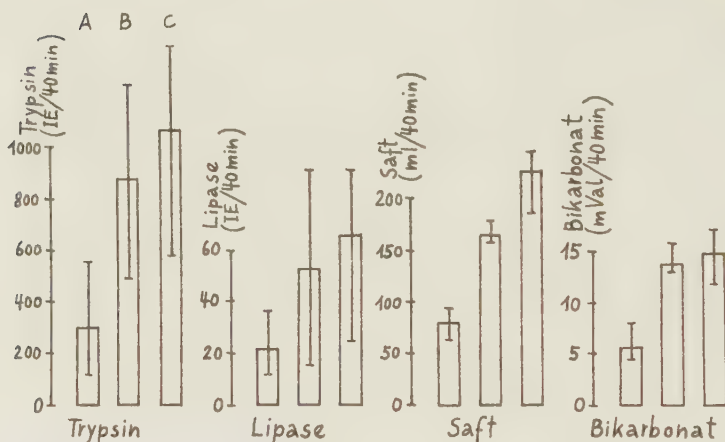


Abb. 10) Vergleich der 40-Minuten-Sekretionsraten vor (A) und nach Applikation von 600 mg Na-Desoxycholat (B) und 6 g Tg (C) mit Angabe der Extremwerte.

4. Natriumglycodehydrocholat

Die Dehydrocholsäure ist die Ketoform der Cholsäure. Während einer Sekretin-Infusion von 1 E/kg/h wurden bei vier Normalpersonen 600 mg des Salzes, gelöst in 10 ml Wasser, durch die Sonde in das Duodenum gegeben.

In allen Testen wurde ein bilirubinfreier Duodenalsaft gewonnen. Die erste Fraktion nach dem Reiz wies eine Steigerung der Saft-, Bikarbonat- und Enzymausscheidung auf (Abb. 11) .

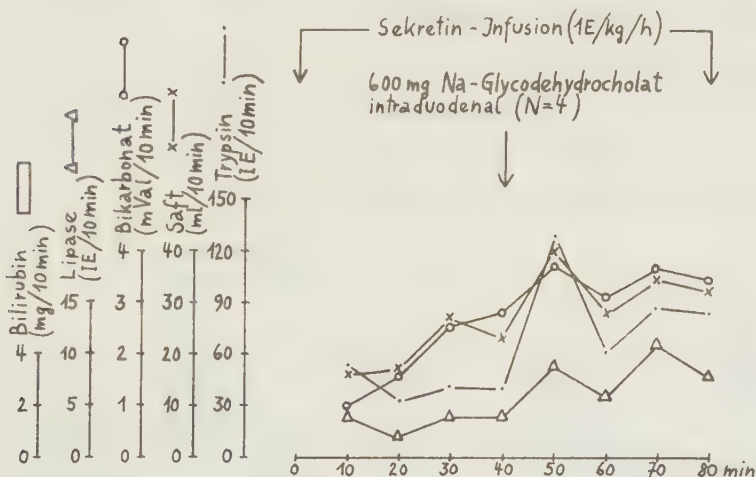


Abb. 11) Sekretionsverlauf nach intraduodenaler Gabe von 600 mg Na-Glycodehydrocholat (N = 4).

Die Sekretionswerte der letzten Fraktion vor und der ersten Fraktion nach Gabe des Gallensalzes unterschieden sich signifikant. Die 40-Minuten-Gesamtmenngen von Saft und Bikarbonat vor und nach dem Gallensalzreiz sind schwach, die Werte der Trypsin-Gesamtmenngen nicht signifikant (Tab. 4).

	Ges.-Menge (40') vor u. nach Reiz bei Sekretin-Inf.	Fraktion (10') vor u. nach Reiz bei Sekretin-Inf.
Saft	$p < 0,02$	$p < 0,001$
Bikarb.	$p < 0,02$	$p < 0,001$
Trypsin	$p < 0,05$	$p < 0,001$

Tab. 4: Signifikanzschranken (N = 4)

Die geringe Wirksamkeit des Na-Glycodehydrocholat wird bei Vergleich mit der Wirkung von 6 g intraduodenal applizierter Rindergalle deutlich (Abb. 12).

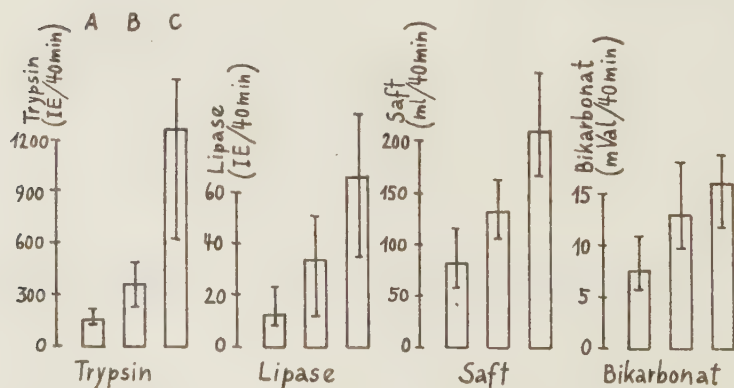


Abb. 12) Vergleich der 40-Minuten-Sekretionsraten vor (A) und nach Applikation von 600 mg Na-Glycodehydrocholat (B) und 6 g Tg (C) mit Angabe der Extremwerte.

5. Natriumtaurocholat

Für Untersuchung der Wirkung von Na-Taurocholat, der Salzes der Taurocholsäure, auf die Pankreassekretion wurde das gut lösliche Salz in 10 ml körperwarmen Leitungswasser gelöst. Abweichend von der vorhergehenden Versuchsanordnung wurde hier das Sekretin nicht infundiert, sondern in einer Dosis von 1 E/kg KG nach intraduodenaler Gabe des Na-Taurocholats i.v. injiziert. Der Saft wurde in 20-Minuten-Fractionen gesammelt (Abb. 13).

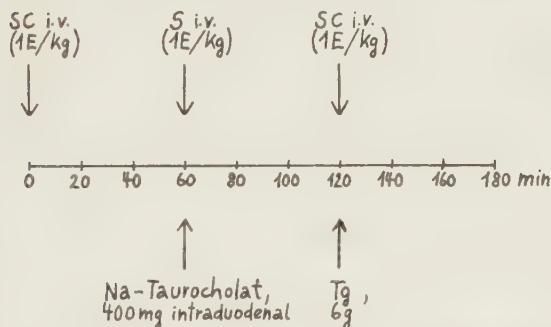
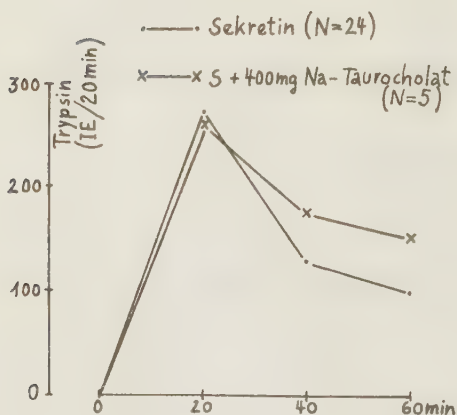
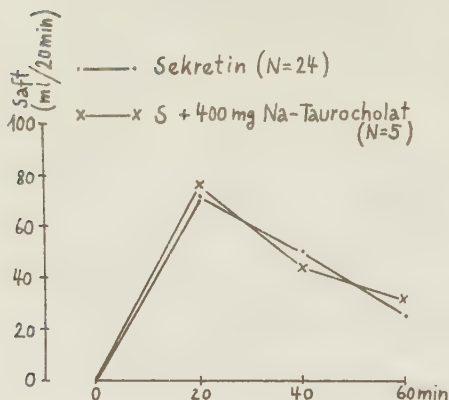


Abb. 13) Schematische Darstellung des Versuchsablaufs

Bei fünf Normalpersonen wurden jeweils 400 mg/10 ml Wasser Na-Taurocholat in das Duodenum gegeben. Bei diesen Personen fehlt die Sekretin-Kontrollinjektion. Die erhaltenen Werte der Saft- und Trypsin-Ausscheidung, jeweils drei 20-Minuten-Fractionen, wurden deshalb mit entsprechenden Werten eines Kollektivs von 24 Normalpersonen verglichen, denen nur Sekretin i. v. injiziert wor-

den war. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($p < 0,40$).

Abb. 14 und 15 zeigen den Sekretionsverlauf von Saft bzw. Trypsin. Verglichen wurde die Pankreas-Sekretion nach intraduodenaler Gabe von 400 mg Na-Taurocholat und Sekretin-Injektion ($N = 5$) mit einem Ablauf nach Sekretin i.v. allein ($N = 24$).



Natriumtaurocholat ruft in den verabreichten Dosen und bei der gewählten Versuchsanordnung keine Wirkung auf die hydrokinetische und ekbolische Funktion des exokrinen Pankreas hervor.

Diskussion:

Der Nachweis einer stimulierenden Wirkung der Galle auf die Pankreassekretion (11) warf die Frage auf, welcher Bestandteil der Galle für diese Wirkung verantwortlich ist. Aufgrund der vielfältigen physiologischen Aufgaben der Gallensäuren bei der Verdauung lag die Vermutung nahe, daß möglicherweise sie diesen Effekt hervorrufen.

Mellanby (27) verabreichte narkotisierten Katzen Natrium-Taurocholat, Natrium-Glycocholat und reine Cholsäure intraduodenal. Er stellte eine Stimulation der Pankreassekretion fest. Im Gegensatz hierzu zeigte die als freie Säure intraduodenal verabreichte Glycocholsäure bei den vorliegenden Untersuchungen beim Menschen keine oder nur eine ganz geringe kurzdauernde Wirkung auf die durch Sekretin induzierte Pankreassekretion. Ein Grund für diese negativen Ergebnisse mag die geringe Löslichkeit sein. Wegen dieser schlechten Löslichkeit finden sich freie Gallensäuren in der Lebergalle nur bis ca. 0,4 g/l (8), in Wasser sogar nur bis 0,33 g/l (36). Darüber hinaus hat jede Gallensäure einen pK-Wert, der das Verhältnis von nicht ionisierter und ionisierter Form der Moleküle angibt. Unkonjugierte Gallensäuren haben einen relativ hohen pK-Wert gegenüber konjugierten Gallensäuren, deren pK-Wert relativ niedrig ist. Deshalb ist der Anteil der nicht-ionisierten Form bei freien Gallensäuren höher als bei konjugierten Gallensäuren (31) . Falls die Dissoziation eine Voraus-

setzung für die Wirksamkeit von Gallensäuren auf die Pankreassekretion ist, ist der geringe Effekt von Glycocholsäure dadurch erklärlich.

Das Taurin-konjugierte Na-Cholat hatte in der gewählten Versuchsanordnung ebenfalls keine Wirkung auf die Pankreassekretion. Der Anstieg der Enzymausscheidung nach intraduodenaler Instillation von Na-Taurocholat war nicht signifikant. Möglicherweise beeinflußt die Art der Konjugation die Wirkung einer Gallensäure. Glycin-Konjugate, die nach Sjövall (35) in dreifacher Menge gegenüber Taurin-Konjugaten in der Lebergalle vorhanden sind, scheinen eine größere Wirkung auf das Pankreas zu haben. Andererseits könnten die gewählte Methodik und die verabreichte Dosis die Ursache für die unterschiedliche Wirksamkeit der Konjugate sein. Natrium-Glycocholat bewirkte nach den vorliegenden Untersuchungen regelmäßig eine Stimulierung der hydrokinetischen und ekbolischen exokrinen Pankreassekretion. Die Ausscheidung der Enzyme Trypsin und Lipase wurde in nahezu gleicher Weise beeinflußt. Die Amylaseabgabe erfuhr die geringste Steigerung, eine Beobachtung, die möglicherweise methodisch zu erklären ist. Eine gleichartige, wenn auch quantitativ geringere Wirkung ließ sich mit Natrium-Glycodehydrocholat erzielen.

Natrium-Dehydrocholat hat als Choleretikum Bedeutung in

der Therapie erlangt. Eine Wirkung der Gallensalze über eine Cholerese wäre deshalb zu diskutieren. Während die Duodenalsäfte nach intraduodenaler Verabreichung von Natrium-Glycocholat und Natrium-Dehydrocholat aber bilirubinfrei waren, löste die intraduodenale Instillation von Natrium-Desoxycholat stets einen Gallenblasenreflex aus. Die Steigerung der Saft-, Bikarbonat- und Trypsinsekretion nach Gabe dieses Gallensalzes lag deutlich höher als nach Verabreichung von Natrium-Glycocholat und Natrium-Glycodehydrocholat. Als Ursache für die hohe Wirksamkeit des Natrium-Desoxycholat ist die Summation des Effektes des exogen zugeführten Gallensalzes mit der Wirkung der dadurch freigesetzten körpereigenen Galle zu nennen. Es ist denkbar, daß die Wirksamkeit der Gesamtgalle nicht auf ein einzelnes Gallensalz zurückzuführen ist, sondern daß durch das Gesamtspektrum der Gallensalze oder durch Kombination mit anderen organischen Bestandteilen erst dieser Effekt erreicht wird.

Beim narkotisierten Hund gelang es (24) durch i.v.Gabe von Natriumdehydrocholat die Basalsekretion des nüchternen Pankreas um 43% zu steigern. Gabe des Salzes während einer Sekretin-Infusion bewirkte eine Steigerung bis zu 577 % des Basalwertes. Bei Versuchen mit Ratten (23) war ein Anstieg der Pankreassekretion zu beobachten, wenn Na-Dehydrocholat intraperitoneal bei einem sekretin-stimulierten Pankreas injiziert wurde. Der sofortigen Wirkung

von intravenös-injizierten Gallensalzen auf die Pankreassekretion, wie sie Kuroyanagi (24) beim Hund zeigt, liegt möglicherweise ein direkter Angriff an der Pankreaszelle zugrunde. Als verdauungsphysiologischer Reiz scheint ein derartiger direkter Reiz für den Menschen nicht in Frage zu kommen, da die Gallensalze erst im Ileum resorbiert werden und über den enterohepatischen Kreislauf frühestens nach 20 bis 30 Minuten wieder in der Lebergalle erscheinen können, wie Borgström mit radioaktiv markierten Gallensalzen nachwies (5). Die Stimulation der Pankreassekretion erfolgte jedoch sofort nach intraduodenaler Applikation der Gallensalze. Zu bedenken wäre, ob die Molarität der verabreichten Lösung einen stimulierenden Einfluß hat. Teste mit intraduodeno^gler Gabe von 20% igem Mannitol, eine 1,097 molare Lösung, haben gezeigt, daß die Molarität keinen oder bestenfalls einen geringen Einfluß auf die Pankreassekretion ausübt. (2)

Das regelmäßige Auftreten eines Gallenblasenreflexes durch Na-Desoxycholat deutet darauf hin, daß dieses Gallensalz möglicherweise über eine Freisetzung des Hormons Cholecystokinin-Pankreozymin (CCK/ PZ) - also indirekt - wirkt. Eine endogene Hormonfreisetzung auch durch die Gallensalze, die keinen Gallenblasenreflex auslösten, ist nicht auszuschließen. Möglicherweise war

in diesen Fällen die freigesetzte Menge CCK/ PZ zu gering, um einen Gallenblasenreflex hervorzurufen, andererseits aber groß genug, die Enzymausschüttung des Pankreas zu fördern (21). Die Unterschiedlichkeit der Organe läßt eine verschiedene Ansprechbarkeit auf kleinste Dosen CCK/ PZ denkbar erscheinen.

Die Funktion der exokrinen Pankreas wird andererseits nicht nur hormonal, sondern auch neural gesteuert (1). Der Befund, daß die durch Galle im Duodenum bedingte gesteigerte Pankreassekretion beim Menschen durch Atropin signifikant gehemmt werden kann (9) und ähnliche Ergebnisse am Schwein nach Propanthelin (18) lassen eine Beteiligung des N. Vagus an der Stimulation des Pankreas durch Gallensalze vermuten. Propanthelin hat allerdings neben einer ausgesprochenen atropinähnlichen Wirkung einen ganglienblockierenden Effekt, der besonders den Verdauungstrakt betrifft (28).

Das Pankreas erhält vagale Fasern aus den Plexus hepaticus, coeliacus und mesentericus superior. Sie begleiten zum größten Teil die art.pancreaticoduodenalis superior und sind in ihren Endaufzweigungen nicht mehr von den Fasern zu trennen, die das Duodenum versorgen. Es ist daher wahrscheinlich, daß viele Fasern erst in das Pankreas eintreten, nachdem sie die Wand des Duodenum passiert haben. Auf diese Weise besteht eine direkte cholinerge Verbindung zwischen Duodenum und Pankreas (37).

Offensichtlich ist, daß das Na-Desoxycholol, Na-Glycocholol, und Na-Glycodehydrocholol eine stimulierende Wirkung vorwiegend auf die Enzymsekretion des Pankreas ausüben. Sie sind deshalb als wesentliche Bestandteile der Galle an der Stimulierung der Pankreassekretion in hohem Maße beteiligt.

Zusammenfassung:

An insgesamt 35 Normalpersonen wurde der Einfluß von freier Glycocholsäure, Na-Glycocholat, Na-Glycodehydrocholat, Na-Desoxycholat und Na-Taurocholat auf die Pankreassekretion untersucht.

1. Die Na-Salze der Glycocholsäure und der Glycodehydrocholsäure bewirkten stets eine Steigerung der ektolischen, in geringerem Maße auch der hydrokinetischen Pankreasfunktion. Dabei konnte ein Mitwirken körpereigener Galle ausgeschlossen werden. Die Wirkung von Na-Glycodehydrocholat war geringer als von Na-Glycocholat.

2. Na-Desoxycholat löste regelmäßig einen Gallenblaserreflex aus und bewirkte hierdurch eine beachtliche Stimulierung der Enzymsekretion. Ein hormonaler und ein cholinergischer Wirkungsmechanismus werden diskutiert.

3. Die freie Glycocholsäure und Na-Taurocholat riefen keine Wirkung auf die durch Sekretin-Injektion stimulierte Pankreassekretion hervor.

Literaturverzeichnis:

- 1 Babkin, B.P. Secretory mechanism of the digestive glands.
2. Aufl., New York 1950
- 2 Bergström, S., H.Danielsson, B.Samuelsson Formation and metabolism of bile acids. In: Lipid Metabolism, Herausgeber Bloch Konrad, New York 1960
- 3 Best, Ch.H., N.B. Taylor The Physiological Basis of Medical Practice. 8.Ed., 1966
- 4 Borgström, B. Biochem.Biophys.Acta 13 (1954), 149
- 5 Borgström, B., G.Lundh, A.Hofman The site of absorption of conjugated bile salts in man. Gastroenterology 45: 229 - 237, 1963
- 6 Borgström, B. In: Fettstoffwechsel. Pallas Verlag, Lochham bei München, 1966
- 7 Desnuelle, P. In: Handbook of Physiology, Alimentary Canal, Am. Physiol. Society, 1968
- 8 Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen. 7.Aufl. Herausgeber J.R. Geigy A.G. Basel, 1968
- 9 Dragstedt, L.R., H.A.Woodbury The Relation of Bile to the Secretion of Pancreatic Juice. Am. J.Physiol. 107, 1934
- 10 Dreiling, D.A. The Technique of the Secretintest: Normal Ranges. J.Mount Sinai Hosp. Vol. XXI,6, 1955
- 11 Forell, M.M., H.Stahlheber, F.Scholz Galle als Reiz der Enzymsekretion des Pankreas. Dtsch.Med.Wschr. 90 (1965), 1128 - 1132
- 12 Forell, M.M., H.Stahlheber Gallefluß und Pankreassekretion. Klin.Wschr. 44 (1966), 1184 - 118

- 13 Forell, M.M., H.Stahlheber In: W.Siegenthaler:
Klinische Pathophysiologie,
Georg Thieme, Stuttgart 1970
- 13a Forell, M.M., M.Otte, H.Stahlheber, P.Lehnert, H.-J.Kohl
The influence of bile and pure
bile salts on pancreatic secretion
in man.
Scand. J. Gastroent. im Druck
- 14 Fritz, H., D.Trautschold, E.Werle Proteasen-Inhibi-
toren. In.: Methoden der klin.
Chemie, Verlag Chemie Weinheim 1970
- 15 Fritz, H.J., P.Melius Mechanism of activation of hog
pancreatic lipase by sodium
taurocholate.
Can.J.Biochem.Physiol. 41:719 - 730,
1963
- 16 Frosch, B., H.Wagner Methode zur quantitativen dünn-
schichtchromatographischen Bestimmung
von Gallensäuren aus Menschengalle.
Klin.Wschr. 42 (1964), 901 - 908
- 17 Haverback, B.J., B.Dyce, H.Bundy, H.A.Edmondson
Trypsin, Trypsinogen and Trypsin
Inhibitor in Human Pancreatic Juice.
Am.J.Med. 29, 424 (1960)
- 18 Hellmann, G. Der Einfluß von Gallensalzen auf
die exokrine Sekretion des Pankreas
beim Schwein. Dissertation, Mün-
chen 1970
- 19 Hess, W. Die Erkrankung der Gallenwege und
des Pankreas. Georg-Thieme-Verlag,
Stuttgart 1961
- 20 Jendrassik, L., R.A.Cleghorn Biochem.Zschr.289,1 1936
- 21 Jorpes, J.E., V.Mutt Structure of Porcine Cholecystokinin/
Pancreozymin. Europ.J.Biochem.6: 156
(1968)

- 22 Koss, F.W. Zum Wirkungsmechanismus galle-
treibender Mittel an der Ratte.
Arzneimittelforschung 14: 690 (1964)
- 23 Kuroyanagi, Y., H.Necheles Pancreatic secretion in rat:
effect of bile stasis and of bile
salt. Am.J.Physiol. 203, 60 (1962)
- 24 Kuroyanagi, Y., T.Chiles, H.Necheles Effect of bile
salt on pancreatic secretion of the
dog. Am.J.Physiol 203 (2),
1962: 241 - 242
- 25 Lagerlöf, H. Pancreatic Function and Pancreatic
Disease Studied by Means of Sekretin.
Stockholm and New York 1942
- 26 Lueth, H.C. and A.C.Ivy J.A.M.A. 89, 1030, 1927
- 27 Mellanby, J. The Secretion of Pancreatic Juice.
J.Physiol. 61 : 419, 1926
- 28 Möller, K.O. Pharmakologie. Schwabe & Co.
Verlag, 1966
- 29 Otte, M. Galle als Reiz für die Enzymabgabe
des Pankreas. Dissertation, Mün-
chen 1968
- 30 Richterich, R. Klinische Chemie. Akad.Verlagsgesell-
schaft Frankfurt, 1965
- 31 Schiff, E.R., J.M.Dietrichy Current Concepts of Bile
Acid Absorption. Am.J.Clin.Nutrit.
Vol.22, No.3, 273 - 278, March 1969
- 32 Schön, H., B.Rässler, H.Henning Klin.Wschr.39,217, 1961
- 33 Scribner, B.H., J.C.Caillouette J.Am.med.Ass.155,644, 1954
- 34 Senior, J.R. Intestinal absorption of fats.
J.Lipid Res. 5 : 495 - 521, 1964
- 35 Sjövall, J. Bile acids in man under normal and
pathological conditions. Clin.Chem.
Acta 5 : 33 - 41, 1960

- 36 Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. 2.Aufl.
Georg-Thieme, 1957 Herausgeber:
Nepomuk Zöllner
- 37 Thomas, J.E. Neural regulation of pankreactic secretion.
In:Handbook of Physiology,
Sect. 6, Vol, II.
Am.Physiol.Soc., Washington D.C.,1968
- 38 Thomas, J.E. and J.O.Crider The Effekt of Bile in the Intestine on the Secretion of the Pancreatic Juice.
Am. J.Physiol. 138, 548, 1943
- 39 Weber, H. Mikromethode zur Bestimmung der Pankreaslipase im Serum.
Dtsch.Wschr. 90, 1170 - 1174 (1965)

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn
Professor Dr. M. M. F o r e l l für die Über-
lassung des Themas und die Anregungen während
der Durchführung der Arbeit herzlich zu danken.

Herrn Dr. M. O t t e bin ich für seine Hilfe
bei der Korrektur der Arbeit zu Dank verpflichtet.

Nicht versäumen möchte ich, Fräulein All m e l i n g
und Fräulein H o t z für ihre wesentliche Hilfe
bei der technischen Durchführung der Tests zu danken.

Lebenslauf

Am 14. Oktober 1944 wurde ich, Hans-Joachim K o h l, als drittes Kind des Reg.- Oberbaurates Hans Kohl und seiner Ehefrau Marie-Luise, geb. Schmidt, in Hillersleben, Reg.-Bez. Magdeburg geboren.

Seit 1946 ist unsere Familie in Diepholz ansässig. Dort besuchte ich die Volksschule und anschließend die Oberschule, an der ich 1964 die Reifeprüfung ablegte. Nach Ableistung von einem Jahr Wehrdienst in Kempten und München begann ich im Sommersemester 1965 mein Medizinstudium an der Universität München. Nach zwei Semester bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und weiteren drei Semestern die ärztliche Vorprüfung. Die sechs klinischen Semester dauerten vom Wintersemester 1967/68 bis zum Sommersemester 1970. Am 21.12.1970 legte ich die ärztliche Prüfung ab.

Seit dem 2. Januar 1971 arbeite ich als Medizinal-Assistent am Krankenhaus des Dritten Ordens in München-Nymphenburg.

